

METASTAZAVUSIO KRŪTIES VĖŽIO GYDYMAS TIK GERIAMAISIAIS CHEMOTERAPIJOS IR HORMONŲ TERAPIJOS PREPARATAIS

EXCLUSIVELY ORAL CONCURRENT CHEMO ENDOCRINE THERAPY IN PATIENTS WITH RECURRENT BREAST CANCER

Juliana Timovskaja¹, Oleksij Zotovas¹, Mykola Anikusko²

¹Valstybinis A. A. Bogomoļco medicinos universitetas

²Kijevo klinikinis onkologijos centras

¹O.O. Bogomoļets National Medical University

²Kyiv City Clinical Cancer Center

SANTRAUKA

Reikšminiai žodžiai: metastazavęs krūties vėžys, paliatyvi citostatinė terapija, chemoterapija ir hormonų terapija, periodo be progresavimo trukmė, tegafuras, anastrozolas.

Tyrimo tikslas. Palyginti įvairių paliatyvios terapijos schemų efektyvumą, tablečių formos preparatų skyrus hormonų receptorių teigiamam, HER-2/neu neigiamam metastazavusiam krūties vėžiui (MKV) gydyti.

Objektas ir metodai. Veikale pateikti 81 MKV sergančios pacientės gydymo rezultatai. Atsitiktinės atrankos būdu tiriamosios buvo suskirstytos į tris grupes ir joms buvo skirta tik tablečių formos preparatų. Pirmosios grupės (A) pacientėms buvo skirta paliatyvi hormonų terapija – aromatazės inhibitoriaus (AI) anastrozolo po 1 mg kasdien. Vieną šios grupės terapijos kursą sudarė 21 diena. Antrosios grupės (C+Ca) pacientėms buvo skirta kapecitabino (2 500 mg/m² per parą nuo 8 iki 21 dienos) ir ciklofosfamido (100 mg kasdien nuo 1 iki 14 dienos), esant 21 dienos terapijos ciklui. Trečiosios grupės (T+A) pacientėms buvo skirta tegafuro (1 200–1 600 mg/parą (3–4 kapsulės per parą)) nuo 1 iki 14 dienos (esant 21 dienos terapijos ciklui), derinant su kasdien po 1 mg vartojamu anastrozolu. Buvo nustatoma periodo trukmė be ligos progresavimo – laikas nuo tyrimo taikomo gydymo pradžios iki navikinio proceso progresavimo požymių atsiradimo gydant (pagal Kaplano-Mejerio metodą) – ir tiriamos toksinės paskirtos terapijos apraiškos.

Rezultatai. Vidutinė periodo be ligos progresavimo trukmė, kartu skyrus chemoterapijos ir hormonų terapijos preparatų tegafuro ir anastrozolo, buvo ilgesnė (15,3 ± 2,1 mėn.) nei skyrus vien tik hormonų terapijos preparato anastrozolo (9,4 ± 1,1 mėn.) arba citostatiko kapecitabino ir ciklofosfamido tablečių derinio (10,0 ± 1,2 mėn.). Pagal Kaplano-Mejerio metodą nustatytas išgyvenamumas be recidyvo buvo geresnis kartu skyrus chemoterapijos ir hormonų terapijos preparatų tegafuro ir anastrozolo nei skyrus tik anastrozolo arba ciklofosfamido ir kapecitabino derinio (p ≤ 0,005). Nepageidaujamų reiškinių dažnis vartojant įvairių paliatyvios terapijos tablečių formos preparatų buvo beveik toks pat. Pasireiškė I–II laipsnio toksinio poveikio nepageidaujamų reiškinių.

Išvados. Paliatyvi tablečių formos chemoterapija ir hormonų terapija yra efektyvus hormonų receptorių teigiamo, HER-2/neu neigiamo MKV gydymo būdas dėl pakankamo efektyvumo, priimtino toksinio poveikio profilio ir galimybės ilgai vartoti preparatus ambulatorinėmis sąlygomis.

ABSTRACT

Key words: recurrent breast cancer, palliative therapy, cytostatic therapy, chemoendocrine therapy, therapy with tegafur, anastrozole.

Aim of the study was to compare the effectiveness of different regimens of palliative therapy using tablet forms of drugs in patients with hormon-dependant Her-2/neu negative recurrent breast cancer who were randomised to three groups and treated exclusively with tablet forms of drugs form of drugs. The first group (A) of patients got palliative endocrine therapy with aromatase inhibitor anastrozole 1 mg daily. For one course of the therapy in this group of patients considered time period of 21 days. The second group (C+Ca) included patients in whom therapy is intended the combinations of capecetabine (2500 mg/m² daily from 8th to 21th day) with cyclophosphamide (100 mg daily from 1st to 14th days 21-days cycle of therapy).

Juliana Timovskaja

O.O. Bogomoļets National Medical University

Str. Verchovynna 69, Kyiv

timovska79@gmail.com

The third group (T+A) included patients assigned to therapy with tegafur (1 200–1 600 mg a day from the 1st to 14th days of 21-days cycle of therapy) in combination with a daily intake of 1mg anastrozole – concurrent chemoendocrine therapy. In whom therapy was intended the combination of capecitabine (2 500 mg/m² daily from 8th to 21th day) with cyclophosphamide (100mg daily from 1st to 14th days 21-days cycle of therapy). The third group (T+A) included patients assigned to therapy with tegafur (1 200–1 600 mg a day from the 1st to 14th days of 21-days cycle of therapy) in combination with a daily intake of 1mg anastrozole – concurrent chemoendocrine therapy.

We determined duration of progression free period - the time from start of the treatment in the study to detect the first sign of tumor progression against the background of cytostatic therapy (the method of Kaplan-Meier) and toxic manifestation of the therapy. The average duration of progression-free period in patients receiving tegafur concurrently with anastrozole (15,3 ± 2,1 months) was longer than the corresponding figure in group of patients taking mono endocrine therapy with anastrozole (9,4 ± 1,1 months) or combine tablet forms of cytostatics with cyclophosphamide and capecitabine (10,0 ± 1,2 months). Disease-free survival determined by Kaplan-Meier was higher in group of patients treated with tegafur combined with anastrozole chemoendocrine therapy, compared with patients receiving anastrozole therapy alone or combination capecitabine with cyclophosphamide ($p < 0.005$). The frequency of adverse events in patients who received different types of palliative therapy using tablet forms of drugs forms of drugs was almost the same. There were toxic manifestation I and II grades of toxicity. The palliative concurrent chemoendocrinotherapy can be considered as an option choice therapy in patients with hormone-dependant Her-2/neu negative recurrent BC through adequate efficacy, favorable toxicity profile and the possibility of long-term outpatient use.

ĮVADAS

Metastazavusio (terminas „metastazavęs“ apibūdina KV, progresavusį po specialaus gydymo ir remisijos periodo, tuo jis skiriasi nuo pirminio metastazinio vėžio, diagnozuojamo jau IV stadijoje) krūties vėžio (MKV) gydymas yra paliatyvus, skiriamas navikui progresuojant, o jo tikslas – sumažinti naviko masę organizme, pagerinti gyvenimo kokybę ir pagal galimybes pailginti jo trukmę. Norint pasiekti šį tikslą, reikia atsižvelgti ne tik į gydymo efektyvumą, bet ir jo toksinį poveikį bei gyvenimo kokybę, be to, svarbus gydymo suasmeninimo principas.

Klausimas, kuri paliatyvaus gydymo schema yra optimali, yra sudėtingas ir į jį dar galutinai neatsakyta. Pirmoji to priežastis – citostatikų, kurių efektyvumas gydant MKV įrodytas, yra gana daug, o vieno ar kito preparato pasirinkimas priklauso nuo konkrečios gydymo programos naudos ir žalos konkrečiu atveju.

Antra, sergant progresuojančiu MKV, dažnai yra somatinių pažeidimų, susijusių su navikinio proceso išplitimu, naviko sukeltos intoksikacijos reiškiniais ir kitomis komplikacijomis, taip pat galima ir gretutinė patologija, o į tai būtina atsižvelgti skiriant gydymą.

Trečia, ilgalaikis gydymas onkologiniuose skyriuose neišvengiamai veikia psichoemocinę būklę. Tai yra viena priežasčių, kodėl atsisakoma tolesnio infuzinio citostatinio gydymo. Į savo prognozę sąmoningai žvelgiančios pacientės stengiasi daugiau laiko praleisti įprastoje aplinkoje, bendraudamos su šeimos nariais ir artimaisiais, o ne onkologinėse įstaigose.

Tarp paliatyvaus MKV gydymo programų, kurių veiksmingumas įrodytas daugeliu klinikinių tyrimų, svarbios ir schemas, kurias taikant skiriama tablečių formos geriamųjų citostatikų, o būtent kapecitabino ir tegafuro [1–4]. Pastarieji turi tam tikrų pranašumų, palyginti su infuzinėmis formomis, nes nereikia hospitalizuoti, būdingas silpnas hematotoksinis ir emetogeninis toksinis poveikis, nepasi-

reiškia visiškas nuplikimas [1–4]. Pateikti faktai ir klinikiniais tyrimais įrodytas šių preparatų veiksmingumas įgalina juos būti visavertėmis kovos su MKV priemonėmis.

Pagal gydymo standartus, esant hormonų receptorių teigiamiems navikams, be chemoterapijos, skiriama ir hormonų terapija. Pirmiausia pasirenkami selektyvieji estrogenų receptorių modulatoriai, paskui – AI. Manoma, kad, KV progresuojant, nors vartojami pirmiausia pasirenkami preparatai, galima pereiti prie pagal eiliškumą vis vėliau pasirenkamų preparatų [5, 6]. Svarbu tai, kad selektyvieji estrogenų receptorių modulatoriai tiesiogiai veikia naviko ląstelių membranų lygmeniu, vykstant steroidinių hormonų receptorių raiškai, o AI naviko ląstelių tiesiogiai neveikia, bet veikia lytinių hormonų sintezės lygmeniu [6]. Dėl to gydymas AI gali būti laikomas foniniu. Jis sudaro tam tikras sąlygas, kurioms esant naviko ląstelės auga lėčiau arba nustoja augti, nors naviko ląstelės tiesiogiai ir neveikiamos.

MEDŽIAGA IR METODAI

NMU Kijevo klinikinio onkologijos centro A. A. Bogomolco onkologijos klinikoje 2012–2014 m. buvo atliktas atviras atsitiktinės atrankos perspektyvinis klinikinis tyrimas, kuriame buvo tirtas įvairių paliatyvios terapijos schemų efektyvumas, tablečių formos preparatų skyrus hormono receptorių teigiamam, HER-2/neu neigiamam MKV gydyti.

Pagrindinis tyrimo uždavinys buvo nustatyti tiesioginį įvairių paliatyvios tablečių formos terapijos schemų efektyvumą gydant MKV. Gydymo efektyvumas buvo nustatomas pagal RECIST sistemos kriterijus [7] po 2, 4 ir 6 terapijos kurso, o vėliau – kas 3 kursus. Nustačius, kad navikinis procesas progresuoja (pasiekta tyrimo baigtis), dalyvavimas tyrime buvo nutraukiamas.

Tyrime dalyvavo 81 MKV serganti 29–75 m. pacientė. Vidutinis pacienčių amžius buvo 55,8 ± 5,2 m. KV nustaty-

mo metu navikinis procesas buvo I–IIIC stadijos. Lentelėje pateiktas pacienčių pasiskirstymas pagal navikinio proceso išplitimą tuo metu, kai buvo nustatytas KV.

Adjuvantinis gydymas buvo skiriamas pagal Sankt Galeno sutarimo (2010, 2013 m.), nacionalinių kliniki- nių vadovų (2010 m.) ir vietinių kliniki- nių protokolų rekomendacijas. Adjuvantinė polichemoterapija (APCHT) buvo skirta 66 pacientėms (81,5 proc.), o 15 pacienčių (18,5 proc.), kurioms KV T₁₋₂N₀M₀ buvo nustatytas pirmą kartą, APCHT nebuvo skirta, nes nebuvo blogos prognozės veiksnių.

Hormonų terapijos preparato tamoksifeno po 20 mg kasdien adjuvantiniu režimu buvo skiriama 100 proc. pacienčių. Moterims, kurioms nustačius diagnozę dar vyko menstruacijos, buvo skirta kiaušidžių funkciją slopinanti hormonų terapija, todėl galima manyti, kad visoms tyrime dalyvavusioms moterims buvo menopauzė.

Vartojant hormonų terapijos preparato tamoksifeno arba pastarajai pasibaigus, navikinis procesas pradėjo progresuoti. Vidutinė trukmė iki progresavimo nuo diagnozės nustatymo buvo 35,6 ± 7,32 mėn. Svarbu tai, kad 21 pacientei (17 proc.) liga pradėjo progresuoti nustojus vartoti tamoksifeną, o 60 (83 proc.) – šį preparatą vartojant.

Nustatyta, kad 9 pacientėms (7,3 proc.) navikinis procesas pradėjo progresuoti praėjus daugiau nei penkeriems metams po kompleksinio gydymo. Atliekant tyrimą, nebuvo pacienčių, kurių navikinis procesas pradėtų progresuoti per pirmus metus nuo kompleksinio gydymo pabaigos.

Navikinio proceso progresavimas buvo nustatytas pasi- telkus objektyvius tyrimo metodus: krūtinės ląstos organų (KLO) rentgenografiją, pilvo organų (PO) ir sritinių limf- mazgių ultragarso tyrimą ir (arba) kompiuterinę tomogra- fiją, taikant intraveninį KLO ir PO kontrastavimą, ir osteo- scintigrafiją.

Aplinkybės, kurioms esant buvo nustatytas navikinio proceso progresavimas, buvo skirtingos. Atliekant plani- nį tyrimą, metastazinių židinių buvo aptikta 20 pacien- čių (24,7 proc.), kurios MKV diagnozės nustatymo metu skundų neturėjo. 5 pacientėms (6,2 proc.) buvo nustatyta tik didesnė vėžio žymens CA 15-3 koncentracija, o jokių kliniki- nių požymių nebuvo, tada joms buvo paskirti atitin- kami tyrimai, kuriuos atlikus patvirtinta, kad esama me- tastazinių židinių. 12 pacienčių (14,8 proc.) metastazinius odos ir minkštųjų audinių pažeidimus pastebėjo pačios. 13 pacienčių (16 proc.) pasireiškė kvėpavimo organų pažeidi-

mas – kosulys ir (arba) dusulys, o tada ištyrus buvo aptikta metastazinių židinių plaučiuose ir (arba) pleuros metasta- zių. Dėl stiprių kaulų skausmų medicininės pagalbos kreipėsi 29 pacientės (35,8 proc.), kurioms buvo diagnozuota esant metastazinių skeleto pažeidimų. Dešiniojo pažonkau- lio skausmas buvo pirmasis navikinio proceso progresavimo požymis 2 pacientėms (2,5 proc.), o tolesnio stebėjimo lai- kotarpiu joms buvo nustatytas metastazinis kepenų pažei- dimas.

Metastazinių židinių kaip žymenų buvo aptikta 65 pacientėms (80,2 proc.). 16 pacienčių (19,7 proc.) buvo diagnozuota tik stipresnė židininė Tn 99m pertechnetato fiksacija kauluose, būdinga metastaziniams jų pažeidimui.

Tokiais atvejais navikinis procesas buvo vertintas kaip progresuojantis, kai buvo ir osteoscintigrafijos pokyčių, ir bent du kartus padidėjusi vėžio žymens CA 15-3 koncen- tracija kraujyje.

Daliai pacienčių (50 (61,7 proc.)), prieš įtraukiant jas į tyrimą, buvo skirta paliatyvi MKV PCHT arba taksanų grupės preparatai (paklitakselio 175 mg/m² ir karbopla- tinos 300 mg/m²), arba antraciklinų grupės preparatai (AC – ciklofosfamido 600 mg/m², doksorubicino 55 mg/ m²) ir po 4 terapijos kursų buvo nustatyta, kad navikinis procesas arba stabilizavosi (vertinant pagal RECIST siste- mos kriterijus), arba įvyko nedidelė dalinė regresija (naviko židinių matmenys sumažėjo ≤ 30 proc.).

Atliekant tyrimą, nebuvo taikyta jokia į protokolą nei- traukta citostatinė terapija.

Esant kaulų metastazių, buvo skiriama bisfosfonatų (pamidrono rūgšties po 90 mg į veną lašeliu būdu 1 kartą per 28 dienas arba zoledrono rūgšties po 4 mg į veną lašeli- niu būdu 1 kartą per 28 dienas).

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Galvos smegenų navikinio pažeidimo klinikiniai ir (arba) rentgenologiniai požymiai.
2. Prieš tyrimo pradžią vartotos geriamosios fluoropi- rimidinų formos.
3. Būklė pagal ECOG 3–4, daugiau kaip 2,5 karto padidėjusi kreatinino, šlapalo, ALT, AST, bilirubi- no koncentracija kraujyje.
4. Tyrime dalyvavusių pacienčių ypatumai pateikti 2 lentelėje.

Adaptacinės atsitiktinės atrankos būdu, pasitelkus vo- kus, pacientės buvo suskirstytos į tris grupes. Pirmosios grupės (A) pacientėms buvo skirta paliatyvi hormonų tera-

1 lentelė. Pacienčių pasiskirstymas pagal navikinio proceso stadijas tuo metu, kai buvo nustatytas KV

	Navikinio proceso stadijos											
	I T1N0M0		IIA T1–2N1M0		IIB T2N1M0		IIIA T1–2N2M0		IIIB T4N1–2M0		IIIC T1–3N3M0	
Pacienčių skai- čius	n	Proc.	n	Proc.	n	Proc.	n	Proc.	n	Proc.	n	Proc.
	10	12,4	19	23,5	28	34,5	8	9,9	13	16	3	3,7

pija AI (anastrozolo po 1 mg per parą). Vieną šios pacienčių grupės terapijos kursą sudarė 21 diena.

Antrosios grupės (C + Ca) pacientėms buvo skirta kapecitabino (2500 mg/m² per parą nuo 8 iki 21 dienos) ir ciklofosfamido (100 mg kasdien nuo 1 iki 14 dienos), esant 21 dienos terapijos ciklui.

Trečiosios grupės (T + A) pacientėms buvo skirta tegafuro (1200–1600 mg/parą (3–4 kapsulės per parą)) nuo 1 iki 14 dienos (esant 21 dienos terapijos ciklui), derinant su kasdien po 1 mg vartojamu anastrozolu.

Skirtingų grupių pacienčių ypatumai pateikti 3 lentelėje.

Prieš kiekvieną gydymo kursą pacientėms buvo skirti atlikti bendrasis ir biocheminis kraujo tyrimai ir nustatomas taikomo gydymo emetogeninis toksinis poveikis.

Norint įvertinti atsaką į taikomą gydymą pagal RECIST kriterijus, pacientėms buvo atliekami instrumentiniai tyrimai pagal toliau pateiktus protokolus.

Kaskart pasibaigus 2 terapijos kursams, visoms pacientėms buvo atliktas PO ir sritinių limfmazgių UG, KLO rentgenografija arba KLO arba PO KT su intraveniniu kontrastu.

2 lentelė. Pacienčių ypatumai iki atsitiktinės atrankos

Ypatumas	Pacienčių skaičius	
	n	Proc.
Amžius		
Iki 50 m.	15	18,5
Vyresnės kaip 50 m.	66	81,5
ER, PR raiška		
Vyksta	81	100
Nevyksta	0	0
Baltymo HER-2/neu raiška		
Vyksta	0	0
Nevyksta	81	100
Adjuvantinė terapija		
PCHT	66	81,5
PCHT netaikyta	15	18,5
Tamoksifenas	81	100
Buvęs MKV gydymas		
Taip	50	61,7
Ne	31	38,3
Metastaziniai židiniai		
Minkštieji audiniai, limfmazgiai	30	37,0
Kaulai	47	58,0
Kepenys	14	45,2
Plaučiai, pleura	29	35,8
Pacienčių pasiskirstymas pagal metastazinio pažeidimo zonas		
Tik kaulai	16	19,7
Tik minkštieji audiniai, limfmazgiai	14	17,3
Minkštieji audiniai, limfmazgiai ir kaulai	8	9,9
Tik vidaus organai	15	18,5
Vidaus organai ir minkštieji audiniai, limfmazgiai, kaulai	28	34,6

Visoms pacientėms, kurioms buvo kaulų metastazių, kas 4 terapijos kursus buvo atliekama osteoscintigrafija. Jei įtraukiant į tyrimą kaulų metastazių nebuvo – kas 6 mėn.

Jei metastazinių židinių kaip žymenų gydymo pradžioje nebuvo, atsakas į taikomą gydymą buvo vertinamas pagal sumažėjusią vėžio žymens CA 15-3 koncentraciją kraujyje kaskart po dviejų terapijos kursų. Rezultatas buvo vertinamas kaip dalinė regresija (DR), kai rodiklis sumažėjo ≥ 30 proc., ir kaip stabilizacija (S), kai rodiklis sumažėjo mažiau nei 30 proc.

Vėžio žymens CA 15-3 koncentracijai sumažėjus iki normos, gydymo rezultatas buvo vertinamas kaip visiška regresija (VR), bet su sąlyga, kad, atliekant osteoscintigrafiją, kartu nėra ir patologinės RFP sankaupos.

Vertinant osteoscintigrafijos rezultatus, DR buvo nustatoma RFP sankaupai sumažėjus ≥ 30 proc., VR – nesant patologinės RFP sankaupos, S – patologinės RFP sankaupos procentui sumažėjus mažiau nei 30 proc.

Terapijos toksinis poveikis buvo vertinamas pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus (angl. „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria“, 3.0 versija) [8].

Gauti duomenys buvo tikrinami normaliojo pasiskirstymo ir dispersijų lygybės aspektais. Norint įvertinti skirtumų tarp tiriamųjų grupių reikšmingumą, daugialypiam palyginimui buvo naudojami Stjudento ir Bonferonio kriterijai.

Buvo nustatoma periodo trukmė be ligos progresavimo – laikas nuo tyrime taikomo gydymo pradžios iki navikinio proceso progresavimo požymių atsiradimo gydant. Išgyvenamumas buvo vertinamas pagal Kaplano-Mejerio metodą.

3 lentelė. Tiriamųjų grupių pacienčių ypatumai

Ypatumas	Pacienčių grupės					
	A (n = 27)		C + Ca (n = 27)		T + A (n = 27)	
	n	Proc.	n	Proc.	n	Proc.
Amžius						
Iki 50 m.	8	9,9	7	8,6	10	12,3
Vyresnės kaip 50 m.	19	90,1	20	91,4	17	87,7
APCHT						
Taikyta	21	77,8	25	92,6	20	74,1
Netaikyta	6	22,2	2	7,4	7	25,9
MKV gydymas						
Taikytas	17	63,0	16	59,3	17	63,0
Netaikytas	10	37,0	11	40,7	10	37,0
Metastazinio pažeidimo ypatumai						
Tik kaulai, minkštieji audiniai, limfmazgiai	16	59,3	10	37,0	14	51,9
Kaulai, minkštieji audiniai, limfmazgiai ir (arba) vidaus organai	11	40,7	17	63,0	13	48,1

TYRIMO REZULTATAI

Įvertinus atliktų navikinio proceso atsako į tablečių formos citostatinę 2 kursų terapiją tyrimų rezultatus, nustatyta, kad liga neprogresuoja. Toksinių III–IV laipsnio apraiškų nenustatyta. Visoms tyrimo dalyvavusioms pacientėms gydymas buvo pratęstas. Gydymą vertinti kaip efektyvų pagal 2 terapijos kursų rezultatus dar anksti. Pakartotinas visų pacienčių tyrimas buvo atliktas po 4 terapijos kurso. Progresavimo požymių neaptikta. Duomenys, koks buvo dalinės ir visiškos regresijos bei stabilizacijos atvejų dažnis, pateikti 4 lentelėje.

Kaip matyti 4 lentelėje, visų tiriamųjų grupių navikinio proceso stabilizacijos atvejų dažnis po 4 taikytos terapijos kursų buvo vienoda. Daugiausia DR atvejų buvo tarp pacienčių, gydytų tik anastrozolu, bet skirtumas tarp pateiktų grupių nebuvo statistiškai reikšmingas.

Didžiausias VR procentas buvo tarp tų pacienčių, kurios vartojo tegafurą ir anastrozolą – 29,6 proc. Šis rodiklis buvo reikšmingai didesnis ($\leq 0,05$) už grupės pacienčių, vartojusių tik anastrozolo, rodiklį (7,4 proc.).

Vienas tyrimo uždavinių buvo nustatyti atsako į paliatyvaus citostatinio gydymo skirtumus, atsižvelgiant į tai, ar iki įtraukimo į tyrimą buvo skirta kitų paliatyvios terapijos programų, ar ne. Rezultatai pateikti 5 lentelėje.

Kaip matyti 5 lentelėje, skirtingų grupių reikšmingų atsako į taikomą gydymą skirtumų nebuvo, į paliatyvų gydymą skirtingų grupių pacientės reagavo vienodai, nesvarbu, ar prieš tai buvo skirta paliatyvi MKV terapija, ar ne. Nustatyta tendencija, kad visiška metastazinių židinių regresija buvo dažnesnė, kai MKV terapija anksčiau nebuvo taikyta ir kai tyrimo metu buvo skirtas tegafuro ir anastrozolo derinys. Šios grupės visiškos metastazinių židinių regresijos procentas siekė 40 proc., o tai reikšmingai viršijo atitinkamą rodiklį tų pacienčių grupių, kurios iki įtraukimo į tyri-

mą nebuvo gydytos nuo MKV ir per vykdytą bandomąjį tyrimą buvo gydytos tik anastrozolu arba ciklofosfamido ir kapecitabino deriniu ($p \leq 0,05$).

Pacientės, kurių navikinis procesas pagal atliktų tyrimų duomenis progresavo, iš tyrimo buvo pašalintos. Tokie atvejai buvo laikomi tyrimo baigtimi, gydymo schema keičiama, o pacientės toliau gydomos jau nebe klinikinio tyrimo sąlygomis.

Buvo nustatyta skirtingų grupių periodo be progresavimo vidutinė trukmė. Tiriamųjų grupių pacienčių periodo be progresavimo vidutinė trukmė buvo $11,6 \pm 1,3$ mėn. Nustatyta, kad ilgiausias šis periodas buvo gydant tegafuro ir anastrozolo deriniu: periodo be progresavimo trukmė buvo $15,3 \pm 2,1$ mėn. ($p \leq 0,05$). Gydant tik anastrozolu, vidutinė periodo be progresavimo trukmė buvo $9,4 \pm 1,1$ mėn., o gydant ciklofosfamidu ir kapecitabinu – $10,0 \pm 1,2$ mėn.

Išgyvenamumo be progresavimo analizė buvo atliekama taikant Kaplano-Mejerio metodą. Nustatyta, kad išgyvenamumo be recidyvų rodikliai trijų tiriamų grupių skyrėsi ($p \leq 0,005$). Pats ilgiausias periodas be progresavimo buvo gydant tegafuru ir anastrozolu. 3 šios grupės pacientės (11,1 proc.) per 36 mėn. nuo gydymo pradžios ligos progresavimo požymių nepasireiškė ir jos buvo gydomos toliau.

Vienas svarbių tirtų aspektų buvo nustatyti nepageidaujamus gydymo sukeltus reiškinius. Chemoterapija ir hormonų terapija sukėlė tokias komplikacijas kaip toksinis poveikis skrandžiui ir žarnynui (pykinimas, apetito pablogėjimas, viduriavimas), taip pat karščio bangos ir smulkiųjų sąnarių skausmai. Visoms tegafurą vartojusioms pacientėms dėl jo emetogeninio poveikio nuo pirmos dienos buvo skirta geriamojo antiemetiko ondansetrono po 8 mg kartą per parą. Pacientėms, kurios vartojo kapecitabino ir ciklofos-

4 lentelė. Atsakas į taikomą MKV gydymą po 4 terapijos kurso

Pacienčių grupė	Stabilizacija		Dalinė regresija		Visiška regresija	
	n	Proc.	n	Proc.	n	Proc.
A (n = 27)	7	25,9	18	66,7	2	7,4
C + Ca (n = 27)	8	29,6	14	51,9	5	18,5
T + A (n = 27)	6	22,2	13	48,2	8	29,6

5 lentelė. Tablečių formos citostatinės terapijos efektyvumas gydant skirtingų grupių MKV sergančias pacientes, kai prieš įtraukiant į tyrimą antinavikinis gydymas jau buvo skirtas (iš anksto gydyta) ir kai tokio gydymo skirta nebuvo (negydyta)

RECIST	A (n = 27)		C + Ca (n = 27)		T + A (n = 27)	
	Iš anksto gydyta (n = 17)	Negydyta (n = 10)	Iš anksto gydyta (n = 16)	Negydyta (n = 11)	Iš anksto gydyta (n = 17)	Negydyta (n = 10)
C	4 (23,5 proc.)	3 (30 proc.)	3 (18,8 proc.)	5 (45,5 proc.)	4 (23,5 proc.)	2 (20 proc.)
DR	11 (64,7 proc.)	7 (70 proc.)	9 (56,3 proc.)	5 (45,5 proc.)	9 (53 proc.)	4 (40 proc.)
VR	2 (11,8 proc.)	0	4 (25 proc.)	1 (9 proc.)	4 (23,5 proc.)	4 (40 proc.)

Pastaba: iš anksto gydyta – skirta paliatyvi MKV terapija, negydyta – paliatyvi MKV terapija neskirta.

famido, geriamojo ondansetrono buvo rekomenduojama vartoti po 8 mg kasdien endoksano vartojimo dienomis dėl pastarojo emetogeninio poveikio, o kapecitabino vartojimo dienomis – pagal poreikį.

Svarbu, kad visos toksinio poveikio apraiškos buvo I–II laipsnio pagal NCI-CTC skalę. III laipsnio toksinio poveikio komplikacijų gydant tyrime nenustatyta.

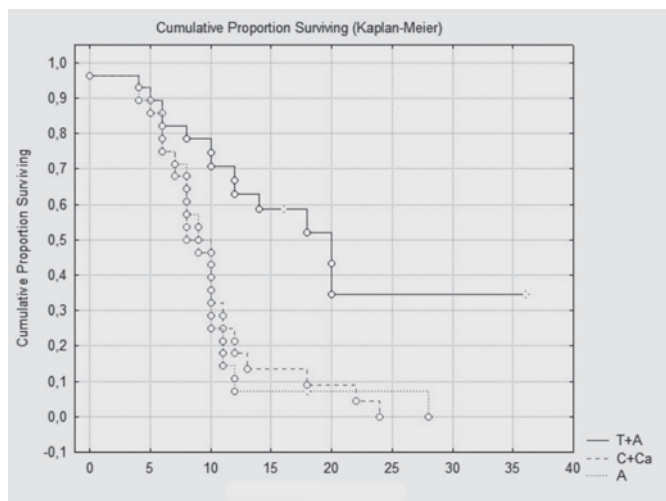
Kaip matyti 6 lentelėje, pykinimas ir viduriavimas buvo dažnesni gydant ciklofosfamido ir kapecitabino deriniu bei tegafuro ir anastrozolo deriniu. Sąnarių sindromas ir karščio bangos pasireiškė 11,1–18,5 proc. atvejų gydant anastrozolu.

6 pacientėms (22,2 proc.), gydytoms ciklofosfamido ir kapecitabino deriniu, pasireiškė delnų ir padų sindromas.

14 pacienčių (17,3 proc.) buvo neaiškios priežasties didesnis nuovargis ir bendras silpnumas. Vis dėlto buvo sunku nustatyti, ar šie simptomai susiję su toksiniu gydymo poveikiu, ar su navikinio proceso išplitimo laipsniu.

Apskritai gydymo sukeltų I–II laipsnių nepageidaujamų reiškinių pasireiškė 30 pacienčių (37 proc.). Vartojus tik anastrozolą, nepageidaujamų reiškinių pasireiškė 9 pacientėms (33,3 proc.), vartojus ciklofosfamido ir kapecitabino derinį – 11 (40,7 proc.), o vartojus tegafuro ir anastrozolo – 10 pacienčių (37 proc.).

Tiriamiesiems gydymo režimams buvo būdingas sudėtingas toksinio poveikio ir tolerancijos laipsnis.



1 pav. Pacienčių po MKV išgyvenamumas pagal Kaplan-Mejerio metodą

6 lentelė. MKV gydymo tabletėmis nepageidaujami reiškiniai

Pacienčių grupė	Nepageidaujami reiškiniai									
	Pykinimas		Sumažėjęs apetitas		Viduriavimas		Karščio bangos		Sąnarių sindromas	
	n	Proc.	n	Proc.	n	Proc.	n	Proc.	n	Proc.
A (n = 27)	1	3,7	1	3,7	1	3,7	6	22,2	3	11,1
C + Ca (n = 27)	4	14,8	1	3,7	8	29,6	1	3,7	0	0
T + A (n = 27)	3	11,1	3	11,1	4	14,8	8	29,6	5	18,5

SVARSTYMAS

Iš literatūros šaltinių [1–4] žinoma, kad tablečių formos citostatikai efektyvūs gydant vietoje išplitusį, metastazinį ir metastazavusį KV. Sergant nuo hormonų priklausomu išplitusiu KV, hormonų terapija pagerina netiesioginius gydymo rezultatus [5, 6], nepageidaujami reiškiniai būna minimalūs.

Buvo nustatyta, kad, sergant nuo hormonų priklausomu, HER-2/neu neigiamu MKV ir vartojant tik hormonų terapijos preparatą anastrozolą, periodo be progresavimo trukmė gali būti beveik metai. Analogiški duomenys gauti ir kitų autorių atliktuose tyrimuose [6, 11, 12].

Kai kuriuose jų nustatyta, kad, sergant išplitusiu nuo hormonų priklausomu, HER-2/neu neigiamu MKV ir ligai progresuojant, nors vartojama tamoksifeno, skyrus AI, periodo be progresavimo trukmė gali būti maždaug 6 mėn. [9, 10]. Kituose veikaluose [11, 12] aprašyta, kad, šios grupės pacientams skyrus hormonų terapiją AI, periodas iki progresavimo buvo ilgas. Apskritai visuose tyrimuose paaiškėjo, kad hormonų terapija AI yra efektyvus ir mažai toksiškas MKV gydymo būdas, o preparatus pacientai gali vartoti ambulatorinėmis sąlygomis [13].

Dažnas MKV gydymo būdas – skirti tik kapecitabino arba jo ir ciklofosfamido derinį [14, 15]. Atliktų tyrimų duomenimis, taikant šį gydymo režimą, gydymas būna gana gerai toleruojamas, o periodas be progresavimo trunka beveik iki vienerių metų [15, 16]. Mūsų tyrimo rezultatai buvo analogiški – periodo iki progresavimo trukmė buvo $10 \pm 1,2$ mėn., o I–II laipsnio nepageidaujamų reiškinių būta 40,7 proc. pacienčių. Paminėtina, kad III–IV laipsnio toksinio poveikio apraiškų tyrime nenustatyta.

Siekiant pagerinti MKV gydymo rezultatus, nuo 1970 m. buvo atliekami chemoterapijos ir hormonų terapijos derinio efektyvumo tyrimai [17]. Buvo atlikta šios kategorijos pacienčių gydymo tik hormonų terapija ir gydymo derinant hormonų terapiją su citostatikais tyrimų [18–21]. Atliktų tyrimų duomenys prieštaringi: vienu tyrimu duomenimis, chemoterapijos ir hormonų terapijos derinimas davė teigiamų rezultatų [18, 21, 22], kitų tyrimų duomenimis, vėlyvi gydymo rezultatai nepagerėjo [19, 20]. Įvertinus sisteminės analizės rezultatus nustatyta, kad hormonų terapija selektyviaisiais estrogenų receptorių modulatoriais (tamoksifenu), derinama su chemoterapija, daugumos klinikinių tyrimų duomenimis, nepagerino vėlyvųjų gydymo rezultatų [23, 24].

Jau esama veikalų apie kompleksinį chemoterapijos ir hormonų terapijos taikymą kartu vartojant AI (anastrozolo arba letrozolo) pagal standartines PCHT schemas [28–31]. Šiuose tyrimuose buvo nustatytas teigiamas efektas prie PCHT pridėjus AI sergant vietoje išplitusiu KV ir MKV. Bandomasis tyrimas buvo planuojamas vadovaujantis tuo, kad AI konkuruoja su citostatikais ląsteliniu lygiu (turint omenyje skirtingus poveikio taškus), o sisteminis hormonų terapijos poveikis gali būti naudingas. Mūsų gauti duomenys, kuriuos galima palyginti su kitų tyrimų, skirtų chemoterapijos ir hormonų terapijos taikymo su AI sergant vietoje išplitusiu KV ir MKV tikslingumui įvertinti, duomenimis, išskeltą prielaidą patvirtino.

Atliktame bandomajame tyrime buvo nustatyta, kad sisteminės hormonų terapijos ir citostatinio gydymo derinys yra pranašesnis už gydymą tik AI ir citostatikų deriniu standartinėmis PCHT schemomis. Taigi chemoterapija ir hormonų terapija, derinant AI su tablečių formos citostatikais (šiam tyrime tegafuru), gali būti perspektyvus ir naudingas gydymo būdas sergant nuo hormonų priklausomu, HER-2/neu neigiamu MKV, gydant ambulatorinėmis sąlygomis.

IŠVADOS

Atlikto tyrimo išvados:

1. Efektyviausias tarp ištirtų tik geriamųjų preparatų gydymo programų, gydant nuo hormonų priklausomą, HER-2/neu neigiamą MKV, yra tegafuro ir anastrozolo derinys.
2. Vidutinė periodo be recidyvų trukmė, kartu skyrus chemoterapijos ir hormonų terapijos preparatų tegafuro ir anastrozolo, buvo ilgesnė ($15,3 \pm 2,1$ mėn.) nei skyrus vien tik hormonų terapijos preparato anastrozolo ($9,4 \pm 1,1$ mėn.) arba citostatiko kapecitabino ir ciklofosfamido tablečių derinį ($10 \pm 1,2$ mėn.).
3. Pagal Kaplano-Mejerio metodą nustatytas išgyvenamumas nepatyrus recidyvo buvo geresnis kartu skyrus chemoterapijos ir hormonų terapijos preparatų tegafuro ir anastrozolo nei skyrus anastrozolo arba ciklofosfamido ir kapecitabino derinį ($p \leq 0,005$).
4. Nepageidaujamų reiškinių dažnis skyrus įvairių paliatyvios terapijos tablečių buvo beveik toks pat. Nustatyta I–II laipsnio toksinio poveikio nepageidaujami reiškiniai.
5. Paliatyvi tablečių formos chemoterapija ir hormonų terapija yra efektyvus nuo hormonų priklausomo, HER-2/neu neigiamo MKV gydymo būdas, nes jis yra pakankamai efektyvus, toksiškumo profilis yra priimtinas ir, be to, vaistų galima ilgai vartoti ambulatorinėmis sąlygomis.

LITERATŪRA

1. Ershler WB. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. *Oncologist.*, 2006; 11 (4): 325–335.
2. Debled M, Madrangues N, Trainaud A, et al. First-Line Capecitabine monotherapy for slowly progression metastatic breast cancer. Do we need aggressive treatment? *Oncology*, 2009; 77: 318–327.
3. Ishizuna K, Ninomiya J, Ogawa T, et al. Effectiveness and safety of tegafur-gimeracil-oteracil potassium (TS-1) for metastatic breast cancer: a single-center retrospective study. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014; 41 (13): 2577–2582.
4. Kajanti MJ, Pyrhönen SO, Maiche AG. Oral tegafur in the treatment of metastatic breast cancer: a phase II study. *Eur J Cancer*, 1993; 29A (6): 863–866.
5. Mouridsen H, Gershanovich M. The role of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol.*, 2003; 4 (14): 33–45.
6. Kadri A, Nuhad KI. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer: An Overview // *The Oncologist.*, June 2006; 11 (6): 553–562.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline. *European Journal of cancer*, 2009; 45: 228–247.
8. Cancer therapy evaluation program, common terminology criteria for adverse events, version 3.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS 2003 (<http://ctep.cancer.gov>).
9. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane in superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of phase III randomized double-blind trial. *Journal of clinical oncology*, 2000; 18 (7): 1399–1411.
10. McArthur HL, Morns PG. Aromatase Inhibitors strategies in metastatic breast cancer. *International journal of women's health*, 2009; 1: 67–72.
11. Nabholz JM, Buzdar A, Pollac M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women, result of a North American Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol.*, 2000; 18: 3758–3446.
12. Vergote I, Bonnetterre J, Thürlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*, 2000; 36 (4): 84–85.
13. Buzdar AU. Advances in Endocrine treatment for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. *The Oncologist.*, 2003; 8 (4): 335–341.
14. Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuus-Patience PC, et al. Multi-center phase II study of oral capecitabine (Xeloda) monotherapy in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol.*, 2003; 14: 1227–1233.
15. Tanaka M, Takamatsu Y, Anan K, et al. Oral combination chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer: a phase II study. *Anticancer drugs*, 2010; 21: 453–458.
16. Schott AF, Barlow WE, Albain KS, et al. Phase II trial of simple oral therapy with Capecitabine and cyclophosphamide in patients with Metastatic breast cancer: SWOG S0430. *The Oncologist*, 2012; 17: 179–187.
17. Oberfield RA, Cady B, Pazianos AG, et al. Adrenalectomy-oophorectomy and combined chemotherapy for carcinoma of the breast with metastases. *Surg Gynecol Obstet.*, 1979; 148: 881–886.
18. Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. *J Clin Oncol.*, 1986; 4: 186–193.
19. Bezwoda WR, Derman D, De Moor NG, et al. Treatment of metastatic breast cancer in estrogen receptor positive patients. A randomized trial comparing tamoxifen alone versus tamoxifen plus CMF. *Cancer.*, 1982; 50: 2747–2750.

20. Kiang DT, Gay J, Goldman A, Kennedy BJ. A randomized trial of chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. *N Engl J Med.*, 1985; 313: 1241–1246.
21. Bedognetti D, Sertol M, Prozato P, et al. Concurrent vs Sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.*, 2011; 103: 1529–1539.
22. Falkson G, Falkson HC, Glidewell O. Improved remission rates and remission duration in young women with metastatic breast cancer following combined oophorectomy and chemotherapy: a study by Cancer and Leukemia Group B. *Cancer.*, 1979; 43: 2215–2222.
23. Kathleen I. Pritchard M. D. Combining endocrine agents with chemotherapy: Which patients and what sequence? *Cancer.*, 2008; 112 (S3), 718–722.
24. Slege GW, Hu P, Falkson G, et al. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first line therapy for metastatic hormone sensitive breast cancer: an Eastern cooperative oncology group study. *JCO*, 2000; 18 (2): 262–270.
25. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F. Combined Tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. *JCO*, 2001; 19 (2), 343–353.
26. Moore H, Unger JM, Phillips K, et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analogue during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol.*, 2014; 32: 5–10.
27. Torrisi R, Dellapasqua S, Ghisini R, et al. Preoperative concurrent chemo- and endocrine therapy for women with large operable breast cancer expressing steroid hormone receptors. *Breast.*, 2009; 17: 654–660.
28. Bedognetti D, Sertol M, Prozato P, et al. Concurrent vs Sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Journal of the national cancer institute. J Natl Cancer Inst.*, 2011; 103: 1529–1539.
29. Watanabe N. Concurrent administration of chemo-endocrine therapy for postmenopausal breast cancer patients. *Breast cancer*, 2009; 17 (4): 247–253.
30. Mohammadianpanah M, Ashour Y, Hoseini S, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trials. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2011; 132 (3): 853–861.
31. Watanabe N, Iwamoto T, Motoki T, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without the concurrent hormone therapy that has downregulated estrogen level in estrogen receptor positive breast cancer: NACED randomized multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.*, 2015; 33: abstr e11501.

*Gautas 2016 m. birželio 16 d., aprobuotas 2016 m. lapkričio 25 d.
Submitted June 16, 2016, accepted November 25, 2016*